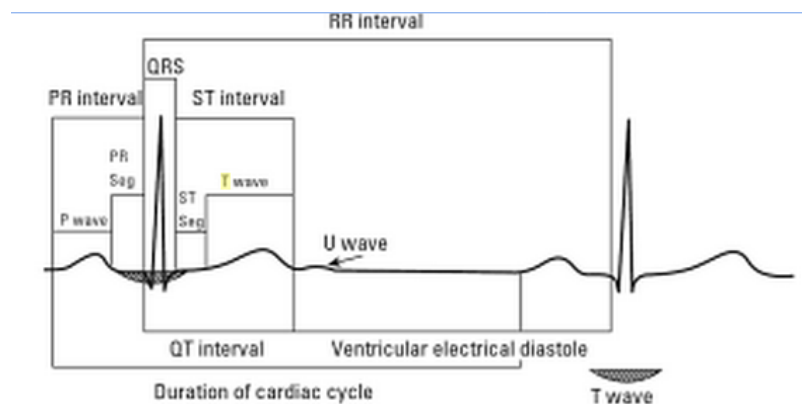


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 EKG

EKG menyajikan informasi klinik yang penting mengenai orientasi elektrik jantung dalam ruang tiga dimensi, ukuran relatif ruangan-ruangan jantung, dan adanya defek sistem konduksi dan memberikan bukti mengenai berbagai macam keadaan patologis yang mendasari, seperti iskemia, infark, kardiomiopati, dan hipertrofi.<sup>19</sup>

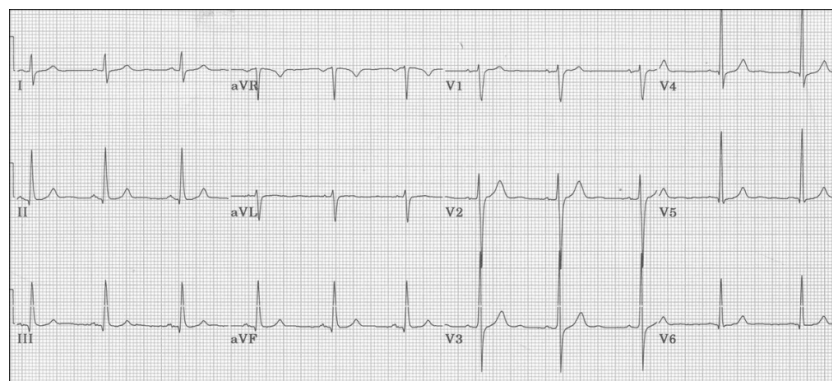


**Gambar 1.** Hubungan temporal gelombang-gelombang EKG yang berbeda serta penamaan berbagai interval dan segmen. Gelombang Ta, gelombang T repolarisasi atrial. Dikutip dari de Luna<sup>20</sup>

Aktivitas jantung dikendalikan oleh sistem saraf otonom. Serat saraf simpatis meningkatkan denyut jantung, konduksi nodus atrioventrikular dan kontraktilitas miokardium. Norepinefrin yang disekresikan oleh serabut postganglion menyebabkan interaksi dengan reseptor beta 1-adrenergic pada jantung dan meningkatkan permeabilitas sel terhadap ion natrium dan kalsium, sehingga berefek pada peningkatan kontraktilitas, konduktivitas dan eksitabilitas

jantung. Saraf parasimpatis postganglioner mensyarafi nodus SA dan AV. Stimulasi reseptor muskarinik melalui pelepasan asetilkolin menurunkan eksitabilitas atrium dan memperlambat konduksi impuls ke ventrikel.<sup>21</sup>

Kelainan bentuk gelombang pada EKG dapat terjadi pada gangguan status fisiologis, diantaranya karena obat, racun, ketidak seimbangan elektrolit dan metabolit, dan keadaan hipoksia.<sup>7, 22-24</sup> Mekanisme utama terjadinya kelainan gambaran EKG adalah melalui aksi depresan membran (penyekat kanal Na, penyekat kanal Ca, penyekat kanal kalium, dan penyekat Na-K ATPase) dan kerja sistem saraf otonom.<sup>7</sup>



**Gambar 2.** Gambaran normal EKG 12 sandapan. Dikutip dari Yanowitz F G<sup>25</sup>

Perubahan EKG yang ditunjukkan pada kasus keracunan dapat berbeda-beda berdasarkan mekanisme suatu racun tersebut mempengaruhi keadaan fisiologis jantung.

1) Racun yang berkerja sebagai depresan membran

a. Penyekat kanal  $\text{Na}^+$

Inhibisi kanal  $\text{Na}^+$  pada fase 0 potensial aksi menurunkan kecepatan kenaikan dan amplitudo potensial aksi pada berkas purkinje,

dan di sel otot atrium dan ventrikel. Akibatnya, perambatan depolarisasi melambat dan kompleks QRS melebar.<sup>7</sup> Pada kasus-kasus keracunan, pelebaran kompleks QRS bisa diakibatkan oleh penghambatan langsung kanal Na<sup>+</sup> atau tak langsung melalui hiperkalemi akibat racun.<sup>26</sup>

Perubahan EKG yang dapat terjadi antara lain pelebaran QRS, right bundle branch pattern, elevasi gelombang R pada sandapan aVR, deviasi ke kanan aksis QRS, ventricular takikardi dan fibrilasi ventrikel, serta bradikardi dengan kompleks QRS yang lebar.<sup>7</sup>

Racun yang termasuk dalam agen penyekat kanal Na<sup>+</sup> adalah quinine, saxitoxin, dan tetrodotoxin.<sup>7</sup>

*b. Outward K<sup>+</sup> channel blocker*

Penghambatan pada kanal ini akan menghambat aliran keluar ion K<sup>+</sup> dari intraseluler ke ruang ekstraseluler. Blokade pengeluaran K<sup>+</sup> dapat memperpanjang siklus potensial aksi jantung.<sup>7</sup>

Manifestasi utamanya adalah pemanjangan interval QT. Keterlambatan repolarisasi menyebabkan perbedaan muatan pada membran sel-sel miokardium kecil, sehingga menyebabkan aktivasi *inward depolarization current (early after-depolarization)* yang tercatat pada EKG sebagai gelombang U prominen.<sup>27</sup> Perubahan EKG yang lain yang dapat terjadi akibat penghambatan pada kanal ini adalah sinus takikardi dan *premature ventricular beats* yang diikuti dengan *Torsade de Pointes*.<sup>7</sup>

Racun yang bekerja sebagai penyekat kanal ini adalah quinine dan organofosfat.<sup>7</sup>

## 2) Racun yang bekerja mempengaruhi sistem saraf otonom

### a. Simpatomimetik

Perubahan tipikal EKG yang terjadi adalah sinus dan atrial takikardi, dan kadang disritmia ventrikel pada paparan berat. Denyut ventrikular premature, vibrilasi ventrikel, serta ventricular takikardi juga merupakan perubahan EKG yang mungkin timbul. Sinus takikardi bisa merupakan manifestasi awal paparan agen simpatomimetik. Disritmia supraventrikular atau disritmia ventricular mungkin timbul jika ritme abnormal dihasilkan pada bagian lain jantung.<sup>7</sup>

Overaktivitas simpatis dapat diakibatkan oleh ethanol, senyawa hidrokarbon misalnya *toluene*, *benzene*, chloroform dan lain sebagainya, Freon dan fluorocarbon aerosol lainnya.<sup>7</sup>

### b. Antikolinergik

Manifestasi yang timbul akibat aktivitas antikolinergik adalah sinus dan atrial takikardi serta premature ventricular beats. Sinus takikardi adalah manifestasi terbanyak. Aritmia berat terjadi akibat keracunan senyawa antikolinergik murni, terutama pada pasien dengan penyakit jantung iskemik yang mendasari.<sup>7</sup>

Racun yang bekerja sebagai agen antikolinergik antara lain racun yang diproduksi oleh tanaman dari family Solanaceae yang mengandung alkaloid belladonna, yaitu Belladonna (*Atropa belladonna*), Henbane

(*Hyoscyamus niger*), Jimson Weed (*Datura stramonium*) dan Mandrake (*Mandragora officinarum*), serta jamur *Amanita muscaria*<sup>7</sup>.

c. Kolinomimetik

Kasus yang paling sering adalah keracunan pestisida organofosfat dan karbamat yang mengakibatkan inhibisi berlebihan pada asetilkolinesterase. Manifestasi yang mungkin timbul antara lain sinus bradikardi, antrial atau junctional atau ventrikular bradikardi, AV block, sinus takikardi, ventricular takikardi yang berhubungan dengan pemanjangan interval QT, elevasi ST, T-inversi, pemanjangan interval P-R, fibrilasi atrium, dan asistol.<sup>6, 7, 10, 11, 14-16, 28-30</sup> Perubahan EKG yang ditimbulkan tidak terprediksi dan sering berubah seiring waktu keracunannya.<sup>7</sup> Pada tahap awal, muncul takikardi karena stimulasi asetilkolin pada reseptor nikotik, kemudian diikuti oleh bradikardi karena stimulasi reseptor muskarinik.<sup>7</sup>

AV blok lanjut, bradidisritmia dan asistol mungkin timbul pada keracunan berat.<sup>27</sup> Lima hari setelah pajanan, pemanjangan interval QTc diikuti oleh ventricular takiaritmia, termasuk *Torsade de Pointes*, dikarenakan ketidakseimbangan stimulasi simpatis dan parasimpatis pada jantung dan diselektrolitemia.<sup>7</sup>

Racun yang berperan sebagai agen kolinomimetik antara lain pestisida organofosfat dan karbamat, nikotin, muscarine, racun laba-laba Black Widow, coniine (alkaloid yang dijumpai pada tanaman poison hemlock dan yellow pitcher).<sup>7</sup>

## 2.2 Faktor Resiko

Faktor resiko terjadinya perubahan EKG antara lain:

### 2.2.1 Obat

Obat pada umumnya mempengaruhi EKG pada fase repolarisasi. Konduksi AV, fungsi *sinus node* dan konduksi ventrikel juga mungkin terganggu oleh sebagian besar obat-obat antiaritmia, digitalis dan beberapa obat lain. Efek obat bisa membahayakan, yaitu kemungkinan terjadi aritmia pada penggunaan obat antiaritmia.<sup>19</sup>

Obat mempengaruhi EKG dengan cara yang serupa dengan racun, yaitu sebagai agen depresan membrane (penyekat kanal  $\text{Na}^+$ , inhibitor kanal  $\text{Ca}^{2+}$ , inhibitor kanal  $\text{K}^+$ , dan inhibitor  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase) dan sebagai agen yang mempengaruhi saraf otonom (penyekat beta-adrenergik, penginhibisi simpatetik, simpatomimetik, antikolinergik, dan kolinomimetik).<sup>7</sup>

Obat-obat yang dapat mempengaruhi EKG antara lain antihistamin, teophylline, obat antimalaria, antibiotik misalnya ciprofloxacin, obat antiaritmia misalnya procainamide, obat psikiatri misalnya droperidol dan lain sebagainya.<sup>7</sup>

### 2.2.2 Saturasi Oksigen

Oksigen dapat berefek pada jantung melalui terjadinya gangguan asam-basa, yaitu alkalosis respiratorik yang akan memicu aktivitas sistem simpato-

adrenal. Telah diketahui bahwa aksis pituitary-adrenal teraktivasi dini pada hipoksia sistemik.<sup>24</sup>

Saurenmann dan Koller<sup>24</sup> mengamati adanya perubahan EKG yang signifikan (pemendekan interval RR, peningkatan gelombang P, pemanjangan P-Q, deviasi vector R, gelombang T yang mendatar pada sandapan prekordial kiri) pada ketinggian yang kemungkinan dipengaruhi oleh faktor hipoksia jantung.

Percobaan pada tikus yang dilakukan oleh Bacova, Svore dan Bracokova menjumpai pemanjangan interval PQ dan interval QT pada episode apneik.<sup>31</sup>

### **2.2.3 Kebiasaan merokok**

Salman dkk melaporkan pada studinya bahwa terdapat kenaikan denyut jantung yang signifikan pada perokok dan pengunyah tembakau. Selain itu juga terdapat pemendekan durasi kompleks QRS, dan pemendekan interval TP yang signifikan pada perokok dan pengunyah tembakau dibanding dengan kelompok kontrol. Hal ini dikarenakan adanya nikotin yang terkandung dalam rokok dan tembakau yang bersifat simpatomimetik dengan menyebabkan dilepaskannya katekolamin dan neurotransmitter lain yang bekerja di pusat dan perifer.<sup>32</sup>

Devi dkk dalam studinya yang membandingkan perubahan EKG pada perokok dan bukan perokok, mendapatkan adanya pemendekan interval QTc dan kompleks QRS melebar pada kelompok perokok, meskipun nilainya tidak bermakna secara statistik. Namun peningkatan denyut jantung, pemendekan interval RR, interval QT dan segmen ST yang ditemukan pada kelompok perokok

signifikan secara statistik. Hasil tersebut ditemukan sebagai efek akut maupun kronik merokok.<sup>33</sup>

Studi belah lintang yang dilakukan oleh Khan, Rahman dan Amir terhadap 105 subyek penelitian (30 subyek bukan perokok dan 75 subyek perokok yang telah merokok selama lebih dari 5 tahun) tidak mendapati adanya perubahan gelombang EKG kecuali interval PR.<sup>34</sup>

#### **2.2.4 Alkoholisme**

Alkohol dapat mengakibatkan gangguan repolarisasi transien, meskipun hanya dikonsumsi kadang-kadang. Pada alkoholik kronik, dapat dijumpai adanya gangguan repolarisasi persisten, sinus takikardi, dan perubahan gelombang T non-spesifik (gelombang T lebih tinggi daripada normal, gelombang T voltase rendah, gelombang T bimodal atau gelombang T yang sedikit negatif).<sup>19, 35</sup>

Alkohol juga dapat memicu aritmia yang berbeda-beda, khususnya imupls atrial dan ventrikuler premature, yang dapat hilang dengan penghentian konsumsi alkohol.<sup>19</sup>

Pemeriksaan EKG pada kasus yang dilaporkan oleh Mahmoud dkk, didapatkan adanya sinus takikardi, abnormalitas non-spesifik gelombang T dan deviasi aksis kanan.<sup>36</sup>

#### **2.2.5 Jenis Kelamin**

Perbedaan jenis kelamin dalam parameter elektrofisiologi kemungkinan dikarenakan oleh pengaruh banyaknya *sex* steroid dan steroid gonad, perbedaan *autonomic tone* dan variabel hemodinamik spesifik jenis kelamin.<sup>37</sup>



Interval QTc lebih panjang pada wanita. Laki-laki memiliki denyut jantung intrinsik yang lebih rendah. Selain itu fibrilasi atrium lebih sering terjadi pada laki-laki, namun perbedaan prevalensi ini akan menghilang terutama setelah wanita berusia lebih dari 75 tahun.<sup>37</sup>

### **2.2.6 Usia**

Pada orang tua dapat ditemukan varian normal EKG berupa:

- 1) Denyut jantung lebih lambat dan interval PR yang lebih panjang<sup>38</sup>
- 2) Terjadi peningkatan interval QTc.<sup>39</sup>
- 3) Perubahan tidak spesifik pada repolarisasi (segmen ST yang sedikit terdepresi dan/atau gelombang T mendatar). Gelombang U sering didapatkan, khususnya pada sandapan prekordial.<sup>38</sup>

## **2.3 Keracunan Pestisida Organofosfat**

Pestisida organofosfat adalah golongan pestisida yang paling banyak digunakan, dan mempunyai efek toksik yang tinggi pada berbagai macam organisme.<sup>40</sup> Organofosfat memiliki efek toksik terhadap banyak bagian tubuh sehingga dapat terjadi berbagai macam gangguan diantaranya terjadi gangguan sistem respirasi, hepatic, kardiovaskuler, neurologis, ketidakseimbangan hormonal, kerusakan ginjal serta stres oksidatif.<sup>1, 13, 41-44</sup>

Organofosfat sebagai pestisida dapat masuk ke tubuh melalui kulit, konjungtiva, saluran cerna, dan paru-paru.<sup>45-49</sup> Gejala yang timbul akibat keracunan akut organofosfat berkembang selama atau setelah paparan, dalam hitungan menit hingga jam bergantung pada metode kontak terhadap organofosfat.

Paparan melalui inhalasi menimbulkan manifestasi tercepat, diikuti oleh paparan melalui saluran cerna, kemudian paparan melalui kulit.<sup>50</sup> Derajat absorpsi pestisida melalui kulit tergantung pada lamanya kontak dengan kulit, lipofilisitas pestisida yang digunakan, dan bentuk ketersediaannya.<sup>1, 49</sup> Faktor lain yang juga berperan penting dalam absorpsi pestisida antara lain volatilitas pestisida, permeabilitas pakaian yang digunakan, luas permukaan tubuh, dan kebersihan diri. Selain itu, bagian kulit yang terpapar juga menentukan derajat absorpsi. Studi yang telah dilakukan untuk memonitor absorpsi pestisida pada daerah kulit yang berbeda menemukan urutan tingkat absorpsi terbesar melalui daerah skrotal, yang diikuti oleh kulit ketiak, kulit daerah dahi, daerah muka, kulit kepala dan leher, daerah punggung tangan, telapak tangan, dan lengan bawah dalam urutan yang menurun.<sup>1, 51</sup> Pestisida juga lebih mudah diserap melalui permukaan kulit yang terluka dan yang mengalami dermatitis.<sup>1</sup>

Kurangnya pelatihan keamanan dalam penggunaan pestisida merupakan salah satu faktor yang meningkatkan kejadian keracunan.<sup>3</sup> Faktor-faktor lain yang mempengaruhi terjadinya keracunan dapat dibedakan menjadi faktor internal (faktor dari dalam tubuh) dan faktor eksternal (faktor dari luar tubuh), antara lain:<sup>52</sup>

a. Faktor internal

4) Usia<sup>53</sup>

Seiring bertambahnya usia, kadar rata-rata kolinesterase dalam darah akan semakin rendah sehingga akan mempermudah terjadinya keracunan pestisida.

5) Status gizi

Seseorang dengan status gizi baik cenderung memiliki rata-rata asetilkolinesterase yang lebih besar. Pada status gizi yang buruk, protein yang ada dalam tubuh sangat terbatas, sehingga pembentukan enzim akan terganggu, termasuk asetilkolinesterase.

6) Jenis kelamin<sup>53</sup>

Asetilkolinesterase pada perempuan lebih rendah daripada laki-laki<sup>54</sup>, sehingga perempuan lebih rentan keracunan organofosfat.

7) Tingkat pendidikan dan pengetahuan

Tingkat pengetahuan tentang pestisida dan bahayanya diharapkan lebih baik pada orang dengan tingkat pendidikan yang lebih tinggi, sehingga akan lebih baik dalam mengelola pestisida.

b. Faktor eksternal

1) Dosis<sup>53</sup>

Seperti pada kasus keracunan lainnya, apabila dosis pestisida organofosfat melebihi dosis maksimal maka akan mempermudah terjadinya keracunan. Dosis penyemprotan pestisida organofosfat di lapangan adalah 0,5-1,5 kg/ha.

2) Lama kerja

Semakin lama masa kerja petani, maka paparan terhadap organofosfat akan semakin besar sehingga resiko keracunanpun akan meningkat.

### 3) Arah angin

Penyemprotan sebaiknya dilakukan searah dengan arah angin, dengan kecepatannya tidak melebihi 750 meter per menit. Petani yang menyemprotkan pestisida melawan arah angin beresiko keracunan lebih besar.

### 4) Waktu penyemprotan

Hal ini berkaitan dengan suhu lingkungan<sup>53</sup>. Absorpsi pestisida melalui kulit lebih mudah terjadi pada suhu yang panas, sehingga semakin siang penyemprotan dilakukan, akan lebih memudahkan terjadinya keracunan pada paparan melalui kulit.<sup>55</sup>

### 5) Frekuensi penyemprotan

Semakin sering melakukan penyemprotan, maka semakin tinggi pula resiko keracunan. Penyemprotan sebaiknya dilakukan sesuai dengan ketentuan. Waktu kontak dengan pestisida maksimal 5 jam perhari.

### 6) Jumlah jenis pestisida yang digunakan

Penggunaan lebih dari satu jenis pestisida akan menimbulkan efek keracunan yang lebih besar dibanding dengan penggunaan satu jenis pestisida karena daya racun atau konsentrasi pestisida akan semakin kuat sehingga memberikan efek samping yang semakin besar.

### 7) Penggunaan alat pelindung diri

Pestisida umumnya adalah racun yang bersifat kontak, oleh sebab itu penggunaan alat pelindung diri pada waktu menyemprotkan pestisida sangat penting untuk meminimalisir kontak langsung dengan pestisida.

Ada beberapa persyaratan yang harus dipenuhi dalam pemakaian alat pelindung diri, yaitu<sup>56, 57</sup>:

- 1) Perlengkapan pelindung diri tersebut harus terbuat dari bahan-bahan yang memenuhi kriteria teknis perlindungan pestisida
- 2) Setiap perlengkapan pelindung diri yang akan digunakan harus dalam keadaan bersih dan tidak rusak
- 3) Jenis perlengkapan yang digunakan minimal sesuai dengan petunjuk pengamanaan yang tertera pada label/brosur pestisida tersebut
- 4) Setiap kali selesai digunakan perlengkapan pelindung diri harus dicuci dan disimpan di tempat khusus dan bersih

Mekanisme keracunan pestisida organofosfat terjadi melalui efek inhibisi asetilkolinesterase, dan diduga juga terjadi apoptosis yang diinduksi oleh stres oksidatif yang diakibatkan oleh organofosfat dengan cara menaikkan lipid peroksidasi pada eritrosit dan dengan menurunkan kadar katalase.<sup>4, 58</sup>

Efek inhibisi asetilkolinesterase terjadi karena inhibisi enzim karbosiklik esterase, termasuk asetilkolinesterase secara ireversibel dengan menduduki tempat aktif asetilkolinesterase, membentuk enzim terfosforilasi (*enzyme-OP complex*)

sehingga menghambat kerja normal asetilkolinesterase.<sup>1, 17, 43, 53, 59-63</sup> Ikatan kovalen yang terbentuk antara *esteratic site* asetilkolinesterase dan atom fosfor stabil dan membutuhkan intervensi farmakologis untuk melepaskan ikatan ini.<sup>1, 43</sup> Inaktivasi asetilkolinesterase mengakibatkan penurunan degradasi asetilkolin (ACh) sehingga terjadi penimbunan ACh pada celah sinaps saraf otonom, neuromuskuler, dan saraf pusat yang mengakibatkan terjadinya hiperstimulasi pada reseptor post sinaptik.<sup>1, 17, 43, 53, 59-63</sup>

Terdapat tiga sindroma klinis yang timbul akibat keracunan organofosfat, yaitu krisis kolinergik akut, *intermediate syndrome*, dan *organophosphate induced delayed neuropathy* (OPIDN).<sup>43, 48, 49, 51, 61, 62, 64-66</sup>

Inhibisi AChE oleh organofosfat menyebabkan krisis kolinergik akut yang biasanya timbul dalam hitungan menit atau jam setelah paparan, dan biasanya akan mereda dalam 48-72 jam, namun perbaikan klinis yang komplis mungkin memerlukan beberapa hari atau minggu.<sup>43, 65</sup> Gejala klinis yang timbul mencerminkan derajat akumulasi ACh yang menyebabkan stimulasi berlebih pada reseptor-reseptor kolinergik pada berbagai organ (krisis kolinergik akut).

Berdasarkan reseptor yang terlibat, manifestasi keracunan akut dapat dibagi menjadi sindroma muskarinik, nikotinik dan sistem saraf pusat.<sup>6, 43, 61, 63, 66,</sup>

67

Keracunan pestisida organofosfat, seperti yang telah disebutkan di atas, juga berdampak pada jantung, dimana efek yang ditimbulkannya bisa serius dan berakibat fatal. Mekanisme toksisitas organofosfat terhadap jantung masih belum diketahui secara pasti. Selain efek toksik langsung, peningkatan aktivitas simpatik

dan/atau parasimpatis, hipoksemia, asidosis dan gangguan elektrolit diperkirakan ikut berperan pada kerusakan otot jantung akibat organofosfat.<sup>10, 13, 68</sup>

Manifestasi yang timbul akibat toksisitas organofosfat terhadap jantung antara lain sinus takikardi, sinus bradikardi, hipertensi, hipotensi, denyut jantung yang terganggu, *force contraction*, edema pulmoner kardiogenik, iskemi miokardium ringan, serta perubahan-perubahan pada EKG.<sup>1, 6, 11, 13, 30, 69 29</sup>

Studi yang dilakukan oleh Abraham, Oz dan Kadar<sup>8</sup> terhadap hewan coba yang keracunan akut organofosfat ditemukan adanya pemanjangan interval QT, perubahan segmen S-T, blok AV, serta pada evaluasi histologist terdapat *myopathic foci*, serat hialin dan jaringan fibrosis pada jantung hewan coba.<sup>8</sup>

Anand S dkk<sup>9</sup> dalam studinya pada pasien, menemukan adanya pemanjangan interval QTc, perubahan ST-T, gelombang U, kontraksi prematur ventrikel, takikardi episodic, bradikardi episodic serta pada pemeriksaan anatomis pada jantung 13 pasien yang meninggal ditemukan adanya diskolorasi atau *blotchiness* pada 12 jantung, *patchy* perikarditis pada 6 jantung, trombus aurikuler pada 6 jantung, hipertrofi ventrikel kanan pada 4 jantung dan dilatasi pada 3 jantung. Pada pemeriksaan histopatologi, ketigabelas jantung menunjukkan edema interstitial miokardium dan kongesti vaskuler, *patchy interstitial inflammation* pada 8 jantung, 2 jantung terdapat *patchy myokarditis*, dan trombus mural pada 6 jantung.<sup>9</sup>

Berdasarkan studi yang telah lalu, perubahan EKG yang ditemukan akibat keracunan akut organofosfat antara lain bradikardi, takikardi, elevasi ST, *T-inversion*, pemanjangan interval P-R, fibrilasi atrium, fibrilasi ventrikel, blok

atrioventrikuler, *right bundle branch block*, perubahan gelombang ST-T, pemanjangan interval Q-T, takikardi ventrikuler, ekstra sistol, gelombang T amplitudo rendah, deviasi aksis kanan, ventrikuler takidisritmia, takikardi ventrikuler polimorfik torsade de pointes, asistol, *intermittent narrow QRS complexes*.<sup>1, 6, 10-16, 18, 28-30, 68, 70</sup>

Efek pada kesehatan mungkin tidak mencolok dan tidak spesifik pada paparan kronik, menggambarkan kemunduran lambat fungsi fisiologis yang tertutupi oleh adaptasi seseorang terhadap perubahan tersebut, dan membutuhkan waktu bertahun-tahun untuk berkembang dan muncul sebagai gejala yang dapat dideteksi.

## 2.4 Asetilkolinesterase

Peran AChE adalah sebagai agen penghidrolisis neurotransmitter ACh, mengatur konsentrasi neurotransmitter ini pada celah sinaps. AChE juga terdapat pada membran luar eritrosit (*true cholinesterase*) dan plasma (*pseudocholinesterase* atau *butyrylcholinesterase*).

Fungsi fisiologis asetilkolinesterase eritrosit (AChE) belum diketahui, namun enzim ini sendiri sama dengan enzim yang terlibat pada transmisi sinaptik dan pengukuran enzim ini digunakan untuk mencerminkan efek pada sistem saraf.<sup>71</sup>

Perubahan kadar dan sifat AChE berhubungan dengan respon terhadap banyak stimulus eksternal.<sup>72</sup> AChE merupakan marker untuk kasus keracunan organofosfat pada manusia.<sup>71, 73, 74</sup>



Monitoring untuk paparan organofosfat dilakukan dengan penilaian kadar asetilkolinesterase (AChE) darah. Pemeriksaan kadar AChE salah satunya dapat diperiksa menggunakan metode *reactive paper kit*. Standar nilai penurunan AChE di Indonesia adalah sebagai berikut<sup>75</sup>:

- 1) Normal bila kadar AChE  $> 75\%$
- 2) Keracunan ringan bila kadar AChE  $75\% - 50\%$
- 3) Keracunan sedang bila kadar AChE  $50\% - 25\%$
- 4) Keracunan berat bila kadar AChE  $< 25\%$

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi AChE antara lain:

- 1) Jenis kelamin

Secara normal, AChE lebih rendah pada wanita dibanding laki-laki.<sup>54</sup>

- 2) Obat

Misalnya pada penggunaan obat Alzheimer disease (inhibitor asetilkolinesterase), yaitu Pyridostigmine, Neostigmine, Physostigmine, Rivastigmine, Galantamine, dan Donepezil.

- 3) Alkoholisme

Terjadi peningkatan aktivitas AChE pada alkoholik kronik.<sup>76</sup>

- 4) Kebiasaan merokok

Nikotin menginhibisi asetilkolinesterase.<sup>77</sup>

Studi yang dilakukan oleh Thome dkk<sup>78</sup> memperlihatkan bahwa asap rokok meningkatkan aktivitas AChE pada otak hewan coba. Hal ini dapat disebabkan oleh stress oksidatif akibat oksigen radikal bebas.<sup>78</sup>

#### 5) Saturasi oksigen

Pada keadaan hipoksia, mediator inflamasi seperti *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) menghambat fungsi neuron kolinergik. Selain itu, NO yang diproduksi selama reoksigenasi post hipoksia berperan dalam inhibisi aktivitas AChE kortikal.<sup>79</sup>